

- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1199-1205.
- [5] Atkinson TP, Duffy LB, Pendley D, et al. Deficient immune response to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30(2):158-165.
- [6] 楚文英,徐慧,高淑青,等. 高敏 C-反应蛋白与免疫功能检测在肺炎支原体肺炎中的意义[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(5):456-458.
- [7] Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, et al. *Chlamydia pneumoniae* serology: cross-reaction with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(2):256-260.
- [8] Ben Aissa-Fennira F, Sassi A, Bouguerra A, et al. Immunoregulatory role for a public IgM idiotype in the induction of autoimmune diseases in *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. *Immunol Lett*, 2011, 136(2):130-137.
- [9] 郭彦斌,尚莉丽,桂金贵,等. 肺炎支原体肺炎患儿机体免疫功能变化[J]. *安徽医学*, 2014, 35(7):913-915.
- [10] Liu CL, Wang GQ, Zhang B, et al. *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in hospitalized children diagnosed at acute stage by paired sera[J]. *Chin Med J*, 2010, 123(23):3444-3450.
- [11] Shen Y, Zhang J, Hu Y, et al. Combination therapy with immunomodulators and moxifloxacin on fulminant macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(5):519-522.
- [12] 卢玉振. C 反应蛋白检测在儿童支原体肺炎的诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2011, 36(9):958-959.
- [13] 马庆庆,宋芳,陈林利,等. 肺炎支原体感染婴幼儿血清免疫球蛋白、补体及促炎/抗炎细胞因子水平的动态变化[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(1):26-29.
- [14] 王晓荣,耿淑征. 儿童肺炎支原体肺炎 97 例临床分析[J]. *实用医药杂志*, 2013, 30(5):417.
- [15] Hatzistilianou M, Hitoglou S, Gougoustamou D, et al. Sertum procalcitonin, adenosine deaminase and its isoenzymes in the aetiological diagnosis of pneumonia in children[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2002, 15(2):119-127.

收稿日期:2016-01-14 修回日期:2016-01-29 编辑:周永彬

· 临床研究 ·

## 窒息新生儿尿 NAG 活性和 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平与肾功能损害的关系

谢金水, 徐燕珊, 赵青, 肖珮

东莞市第三人民医院儿科, 广东 东莞 523320

**摘要:** **目的** 探讨窒息新生儿尿乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性和尿视黄醇结合蛋白(RBP)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平与肾功能损害的关系。**方法** 选取 2013 年 8 月至 2015 年 8 月产科出生的 120 例窒息新生儿(窒息组)和同期出生的 50 例正常新生儿(对照组)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)和对硝基苯酚比色法检测窒息组与对照组新生儿出生后 1、3、7 d 时的尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平及 NAG 活性。**结果** 窒息组 120 例患儿中,重度窒息患儿 48 例,轻度窒息患儿 72 例,其中死亡 18 例。57 例发生急性肾功能损伤,发生率 47.5%,死亡 12 例。尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平出生后 1、3、7 d 在正常对照组无明显变化( $P$  均  $>0.05$ ),在窒息组逐次递降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );组间比较,出生后 1、3 d 时三项指标在窒息组不同程度高于对照组,在 7 d 时窒息组均降至与正常对照组相近水平( $P$  均  $>0.05$ )。尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平出生后 1、3、7 d 在窒息组肾损伤与无肾损伤患儿均逐次递降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );但无肾损伤患儿在出生后 3 d  $\beta_2$ -MG 水平即恢复至与正常对照组相近水平,而肾损伤患儿在出生后不同时点直至 7 d 时三项指标仍均高于无肾损伤患儿( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论** 窒息新生儿尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平显著高于健康儿童,但无肾损伤患儿会逐渐降低接近正常水平而肾损伤患儿仍保持较高水平。

**关键词:** 窒息新生儿; 肾损伤; 尿乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶; 尿视黄醇结合蛋白;  $\beta_2$  微球蛋白

**中图分类号:** R 722.12 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0522-03

窒息是最常见的导致新生儿死亡的主要原因之

一<sup>[1]</sup>。新生儿窒息会导致一系列的脏器损伤,包括脑部、肺部和肾脏等,其中以肾脏损伤发病率最高<sup>[2-3]</sup>。对不同脏器损伤的治疗方案也有所不同,因此及早鉴别脏器损伤类型对于改善患儿治疗具有重要意义。尿乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性和

尿视黄醇结合蛋白(RBP)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)是反映肾近曲小管和肾小球滤过率的三个敏感指标,有研究称三者窒息新生儿中表达水平显著增加<sup>[4-5]</sup>。因此,探讨三者窒息新生儿中的水平与肾功能损伤的关系,有助于改善窒息新生儿的治疗效果。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院产科 2013 年 8 月至 2015 年 8 月出生的 120 例窒息新生儿(窒息组),和同期于我院出生的 50 例正常新生儿(对照组)。窒息组中男婴 74 例,女婴 46 例;胎龄为 32~41 周;中重度窒息(产后 1 min Apgar 评分 $\leq 3$ 分)患儿 48 例,轻度窒息(产后 1 min Apgar 评分为 4~7 分)患儿 72 例,其中死亡 18 例;57 例发生急性肾功能损伤(符合 AKIN 提出的诊断标准<sup>[6]</sup>),死亡 12 例。对照组中男婴 31 例,女婴 19 例;胎龄为 32~41 周。两组新生儿性别、胎龄比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

1.2 实验试剂与方法 收集新生儿出生后 1、3 和 7 d 时的晨尿,离心后检测尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 含量。尿 NAG 活性采用潍坊 3V 集团生物工程有限公司提供的酶活性检测试剂盒测定,正常上限为 14 U/mmol·Cr;采用罗氏公司提供的 ELISA 试剂盒测定尿 RBP(正常上限为 0.10 mg/L)和  $\beta_2$ -MG 浓度(正常上限为 0.33 mg/L)。严格依据产品说明书进行操作,每次操作由同一实验员完成。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件包进行数据处理。尿 NAG、尿 RBP 和尿  $\beta_2$ -MG 等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用多元重复测量的方差分析和两两比较的 LSD- $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 窒息发生情况 窒息组 120 例患儿中,重度窒息患儿 48 例,轻度窒息患儿 72 例,其中死亡 18 例。57 例发生急性肾功能损伤,发生率 47.5%,死亡 12 例。

2.2 窒息组与正常对照组三项指标的变化 尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平出生后 1、3、7 d 在正常对照组无明显变化( $P$ 均 $>0.05$ ),在窒息组逐次递降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );组间比较,出生后 1、3 d 时三项指标在窒息组不同程度高于对照组,在 7 d 时窒息组均降至与正常对照组相近水平( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 1。

2.3 窒息组肾损伤与无肾损伤患儿三项指标的变化 尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平出生后 1、3、7 d

在窒息组肾损伤与无肾损伤患儿均逐次递降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );但无肾损伤患儿  $\beta_2$ -MG 水平在出生后 3 d 即恢复至与正常对照组相近水平,而肾损伤患儿在出生后不同时间点直至 7 d 时三项指标仍均高于无肾损伤患儿( $P$ 均 $<0.01$ )。见表 2。

表 1 正常组与窒息组尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	尿 NAG(U/mmol·Cr)			P 值
		出生 1 d	出生 3 d	出生 7 d	
正常对照组	50	13.4 $\pm$ 2.3	12.5 $\pm$ 3.6	10.8 $\pm$ 2.4	$>0.05$
窒息组	120	24.6 $\pm$ 4.6	14.0 $\pm$ 2.7	11.4 $\pm$ 3.1	$<0.01$
P 值		$<0.01$	$<0.01$	$>0.05$	

  

组别	例数	尿 RBP(mg/L)			P 值
		出生 1 d	出生 3 d	出生 7 d	
正常对照组	50	0.08 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.04	$>0.05$
窒息组	120	0.17 $\pm$ 0.11	0.11 $\pm$ 0.07	0.09 $\pm$ 0.05	$<0.01$
P 值		$<0.01$	$<0.01$	$>0.05$	

  

组别	例数	尿 $\beta_2$ -MG(mg/L)			P 值
		出生 1 d	出生 3 d	出生 7 d	
正常对照组	50	0.28 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.12	0.27 $\pm$ 0.11	$>0.05$
窒息组	120	0.37 $\pm$ 0.16	0.31 $\pm$ 0.15	0.30 $\pm$ 0.13	$<0.05$
P 值		$<0.01$	$>0.05$	$>0.05$	

表 2 窒息组肾损伤与无肾损伤患儿尿 NAG 活性和尿 RBP、 $\beta_2$ -MG 水平的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	尿 NAG(U/mmol·Cr)			P 值
		出生 1 d	出生 3 d	出生 7 d	
肾损伤组	57	27.9 $\pm$ 5.2	15.0 $\pm$ 2.6	12.8 $\pm$ 3.3	$<0.01$
非肾损伤组	63	21.6 $\pm$ 4.1	13.1 $\pm$ 2.9	11.5 $\pm$ 3.1	$<0.01$
P 值		$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	

  

组别	例数	尿 RBP(mg/L)			P 值
		出生 1 d	出生 3 d	出生 7 d	
肾损伤组	57	0.21 $\pm$ 0.14	0.14 $\pm$ 0.09	0.11 $\pm$ 0.06	$<0.01$
非肾损伤组	63	0.13 $\pm$ 0.09	0.08 $\pm$ 0.06	0.09 $\pm$ 0.04	$<0.05$
P 值		$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	

  

组别	例数	尿 $\beta_2$ -MG(mg/L)			P 值
		出生 1 d	出生 3 d	出生 7 d	
肾损伤组	57	0.42 $\pm$ 0.18	0.34 $\pm$ 0.16	0.33 $\pm$ 0.15	$<0.05$
非肾损伤组	63	0.33 $\pm$ 0.13	0.28 $\pm$ 0.13	0.27 $\pm$ 0.12	$<0.05$
P 值		$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	

## 3 讨论

目前,对于窒息新生儿肾损伤的早期诊断尚存在许多问题,过去临床上常用血肌酐评价新生儿肾功能。然而,新生儿时期许多因素都可能导致血肌酐出现波动,因此使用血肌酐作为判断新生儿急性肾损伤的标准具有一定局限性<sup>[7-8]</sup>。Askenazi 等<sup>[9]</sup>总结了多种尿液肾损伤标志物在新生儿中的表达水平,包括中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白(NGAL)、肾损伤分子 1(KIM-1)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、白介素 18(IL-18)、胱抑素 C 等,但都无法单独作为判断指标。有报道称,NAG、RBP 和  $\beta_2$ -MG 表达水平在急性肾损伤新生儿中存在显著改变<sup>[10-12]</sup>,因此本研

究探讨三者窒息新生儿中表达水平与肾功能损害关系,以期能够改善肾功能损害的早期检测。

NAG 属于细胞溶酶体水解酶,主要存在于肾小管上皮细胞,正常新生儿尿液中含量很低,当肾小管功能损伤时细胞破裂,NAG 随之释放到尿液中<sup>[13]</sup>。本研究证实,窒息患儿 NAG 水平显著高于正常对照组,与已有研究结果相符<sup>[14]</sup>。无肾功能损伤患儿出生后 1 d 尿 NAG 含量逐渐降低至接近正常水平;而肾功能损伤患儿,尿 NAG 水平一直保持较高水平,提示尿 NAG 可以很好地反映肾损伤情况。其机制可能是:窒息新生儿在宫内发育时,因缺氧持续存在,心肌中储存的葡萄糖耗尽,心功能减弱,血压下降或儿茶酚胺增高,使肾小管、肾皮质或髓质发生坏死或肾静脉发生栓塞等病理改变。肾小管上皮细胞受损后,重吸收功能减弱,导致尿 NAG 水平增高。

RBP 是一种相对分子量为 21 200 的小分子蛋白,广泛分布于新生儿体液中,但经肾小球滤过后 99.9% 以上的 RBP 可被肾小管重吸收,不会进入血液。当肾小管受损功能损害时,其尿 RBP 水平显著增加。在本研究中,窒息患儿 RBP 水平显著高于健康新生儿,其原因可能是由于缺氧时血液优先分配给心脑等器官,肾脏处于缺氧状态因此 RBP 水平升高。与 NAG 水平相似,无肾损伤患儿 RBP 水平出生后逐渐降低直至 7 d 后恢复至正常水平,而肾功能损伤患儿 RBP 水平仍高于无肾损伤患儿,提示,若未出现器质性损伤窒息患儿的 RBP 水平会逐步恢复。

$\beta_2$ -MG 也是一种低分子蛋白,由淋巴细胞分泌并经肾小球过滤和肾小管重吸收,由于新生儿肾小管在妊娠 36 周时便已成熟,因此正常新生儿尿  $\beta_2$ -MG 水平较低<sup>[15]</sup>。本研究证实,窒息患儿  $\beta_2$ -MG 水平显著低于正常对照组,与 RBP 和 NAG 水平相似。但与两者不同的是,在出生 3 d 时患儿  $\beta_2$ -MG 水平即恢复至与正常对照相近的水平,提示  $\beta_2$ -MG 相较于 RBP 和 NAG 指标更为敏感。

综上所述,尿液指标 NAG、RBP 和  $\beta_2$ -MG 体现肾脏不同组织的损伤情况,但都能很好的区分窒息新生儿非肾脏损伤和肾脏损伤,具有临床应用价值。

## 参考文献

- [1] Wang QH, Yang YJ, Wei KL, et al. Epidemiological survey on newborns born at the obstetric departments in hospitals in mid-southern region of China in 2005 [J]. *Transl Pediatr*, 2013, 2(1): 21-26.
- [2] 刘丹, 张翼飞, 卢宏柱, 等. 窒息新生儿肾脏损伤因子-1 检测在早期诊断急性肾损伤中的价值 [J]. *广东医学*, 2013, 34(3): 386-388.
- [3] 卢红霞, 杨慧敏, 郭春燕. 新生儿窒息致多器官损害的临床分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(17): 2725-2727.
- [4] 王健, 卢长东, 陆勤, 等. NAG, RBP 和  $\beta_2$ -MG 在窒息新生儿肾功能损害早期诊断中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2002, 18(5): 468-469.
- [5] 李丽. 尿低分子量蛋白联合检测在新生儿羊水污染肾损害中的预警价值 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [6] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [7] 卢宏柱. 新生儿急性肾损伤 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7(13): 5752-5754.
- [8] Khan SA, Sudhir S, Mubeen F. Serum creatinine monitoring in birth asphyxiated newborns [J]. *Karnataka Paediatric Journal*, 2014, 29(1): 31-35.
- [9] Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants [J]. *J Pediatr*, 2011, 159(6): 907-912. e1.
- [10] 李丽, 陈敬国. 尿微量蛋白在新生儿窒息肾损伤中的预警价值 [J]. *医学综述*, 2014, 20(14): 2512-2514.
- [11] 程雁. 尿视黄醇结合蛋白和微量白蛋白对新生儿窒息所致肾损伤的早期诊断价值 [J]. *现代实用医学*, 2013, 24(10): 1165, 1174.
- [12] 张知, 舒娇, 廖跃华. 尿液胱抑素 C 与  $\beta$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶联合检测对肾小管损伤的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(22): 3053-3054.
- [13] Labossiere JR, Pelletier JS, Thiesen A, et al. Doxycycline attenuates renal injury in a swine model of neonatal hypoxia-reoxygenation [J]. *Shock*, 2015, 43(1): 99-105.
- [14] 何清. 尿视黄醇结合蛋白和尿微量白蛋白对新生儿窒息肾损伤早期诊断价值 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(2): 232-233.
- [15] 辛亚男, 姜采荣, 杨俊峰, 等.  $\beta_2$  微球蛋白及血清胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在高胆红素血症新生儿肾功能评估中的价值 [J]. 2013, 31(6): 511-513.

收稿日期: 2015-10-22 修回日期: 2015-12-08 编辑: 王海琴